

ANNÉE 1934

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

FELL Léon

Né le 18 Octobre 1905, à Podwoloczyska (Pologne)

Le Traitement des Cardiopathies syphilitiques par l'adjonction du sucre et de l'insuline à la médication spécifique

Président de Thèse : M. LÉPER, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS
PARIS (5°)

1934

ANNÉE 1934

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

FELL Léon

Né le 18 Octobre 1905, à Podwoloczyska (Pologne)

Le Traitement des Cardiopathies syphilitiques par l'adjonction du sucre et de l'insuline à la médication spécifique

Président de Thèse : M. LÉPER, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, RUE CUJAS

PARIS (5^e)

—
1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... G. ROUSSY

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	LENORMANT.
Clinique des maladies infectieuses.....	CUNEO.
Clinique chirurgicale.....	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	MATHIEU.
Professeur sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie n.édicale.....	DONZELOT.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES.
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle LEVY.
Neuro-psychiâtrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELIÈVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SENEQUE.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie expérimentale.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur).
Ophtalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	{ ABRAMI. AUBERTIN. BRULÉ. CHIRAY. DUVOIR. HARVIER. LIAN.
Clinique obstétricale	{ GUENIOT. LE LORIER. LÉVY-SOLAL. METZGER.
Clinique chirurgicale	{ BASSET. CADENAT. HEITZ-BOYER. MOCQUOT. MOURE. SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Stomatologie	FREY.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

*Faible témoignage de ma grande
affection et de ma profonde
reconnaissance.*

A MA CHERE FEMME

A MON FILS

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON AMI

Docteur A. WEINBERG

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur LOEPER

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA PITIÉ
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a indiqué le sujet de
cette thèse et en a accepté la
présidence.*

*Hommage de notre gratitude et
de notre profond respect.*

A Monsieur le Docteur R. DEGOS

CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

Témoignage de gratitude.

A MES MAITRES DE NANCY ET DE PARIS

INTRODUCTION

L'association de deux médicaments a souvent pour effet de renforcer leur action ou de diminuer leurs effets nocifs. Les physiologistes connaissent bien ces faits : ainsi la physostygmine potentialise l'action de l'acétylcholine, la cocaïne celle de l'adrénaline. Les thérapeutes ne doivent pas ignorer cette acquisition qui constitue un progrès en thérapeutique.

La maladie ne touche jamais un seul organe, le médicament également si spécifique soit-il, atteint toujours plusieurs appareils. Il s'agit donc, par l'administration d'une autre substance, de renforcer l'action du médicament, de l'orienter pour qu'il soit plus efficace. C'est à ces synergies que Loeper a proposé de donner le nom d'auxothérapie. L'adjonction du sucre et de l'insuline à la médication des cardiopathies syphilitiques n'est qu'un des problèmes de l'auxothérapie.

Le traitement des cardiopathies syphilitiques est

en effet considéré comme un des points délicats de la thérapeutique. On connaît bien les dangers que présente la médication spécifique, et avant tout, les arsenicaux en général. Ces risques deviennent encore plus sérieux quand ce médicament doit s'attaquer à un myocarde déjà atteint par ailleurs, des cas mortels furent même signalés. On conçoit aisément qu'un cœur présentant une lésion organique, se défend plus mal contre ces médicaments actifs.

Le but de l'association du sucre et de l'insuline aux médicaments spécifiques est donc, d'une part, de renforcer la fibre cardiaque affaiblie en lui fournissant son aliment et en lui facilitant l'assimilation de celui-ci, puisque « l'aliment est la condition de l'activité thérapeutique » (Loeper) et, d'autre part, de diminuer le pouvoir toxique de ces produits, tout en conservant leur activité.

DONNEES EXPERIMENTALES

A) ACTION DU SUCRE SUR LE CŒUR

L'emploi du sucre et de l'insuline en clinique est basé sur des preuves expérimentales indiscutables.

C'est Locke le premier, en 1895, qui démontre que la dextrose à 1 % ajoutée à un liquide de perfusion, augmente la durée de travail du cœur isolé d'une grenouille. Un autre physiologiste, Krogh, démontre que le cœur d'un animal à qui on a enlevé le foie, cesse de battre au moment où les réserves hydrocarbonées du cœur sont épuisées, et il suffit de pratiquer une perfusion glucosée, pour que les contractions reprennent. Bergström (1903), a montré qu'un ventricule de grenouille, épuisé par une longue survie avec du liquide de Ringer, est susceptible de reprendre un travail normal par addition du glucose à la solution nutritive.

Müller, en 1903, a montré que si l'on fait passer du liquide de Ringer-Locke glucosé dans le cœur isolé du chat, le liquide perd une partie de son glucose et que cette perte est proportionnelle au travail effectué par le cœur. L'auteur conclut alors que le glucose est la source de l'énergie cardiaque.

En 1912, Athanasiu et Gradinescu donnent une autre preuve de l'action du sucre sur le cœur. Ils opèrent sur le cœur d'une grenouille et utilisent comme liquide circulant le liquide de Locke. Ils eurent onze expériences dans lesquelles le cœur battait plus de 5 jours, dans un cas le cœur a survécu 33 jours. Ce qui prouve que le cœur de grenouille peut continuer de battre en dehors du corps, en ne prenant de l'extérieur pour la réparation de ses pertes, que du glucose comme aliment. Ses propres substances albuminoïdes ont été suffisantes pour réparer l'usure inévitable de chaque cellule vivante pendant son fonctionnement, ce qui prouve la part minime qui revient aux substances albuminoïdes, comme source d'énergie dans le travail musculaire du cœur.

Ces études ont été confirmées et complétées par des travaux dûs à Gaida, Erwin Rhode, Bona et Neukirch. Ces derniers ont montré que le cœur de lapin peut utiliser indifféremment du dextrose, du galactose et de la mannite.

Knowlton et Starling obtiennent les mêmes résultats en perfusant le cœur non avec du liquide de Ringer-Locke, mais avec du sang rendu incoagulable par l'hirudine, et ils ont constaté que le cœur consomme 4 mmgr. du glucose par heure et gramme de cœur.

Les valeurs que représente le quotient respiratoire du cœur des Mammifères, irrigué par des solutions glucosées, indique que le produit oxydé est un Hy-

drate de Carbone : $Q. A = 0,9$ (Evans, 1914) ou au voisinage de 1 (Rodhe et Nagasaki, 1913).

Toutes ces expériences permettent de conclure d'une façon indiscutable l'utilisation du glucose par le cœur.

Le rôle du glycogène dans la physiologie cardiaque a été démontré par Loeper, Lemaire et Mougeot dans une expérience sur le cœur d'escargot, dont la glycogénèse est constante et uniforme. Ils ont utilisé la méthode de Cardot et Binet. Le cœur est placé dans des solutions de valeurs nutritives différentes et examiné ensuite par coloration à la gomme iodée après des temps identiques. On constate que :

1°) Le cœur abandonne du glycogène au fur et à mesure de son travail et il le perd dès qu'il est épuisé.

2°) Son activité se maintient d'autant plus qu'il est plus glycogéné.

3°) La régularité des contractions, sinon leur intensité, est plus grande dans les cœurs de glycogénèse normale que dans ceux dont la glycogénèse est inégale ou ponctuée.

En outre, le cœur conserve plus longtemps son glycogène dans le liquide de Locke (sucré), que dans celui de Ringer (non sucré). Tout se passe comme s'il reconstituait peu à peu son glycogène avec le glucose du liquide ambiant. Le cœur épuisé, arythmique, fatigué, reprend son rythme et ses contractions normales quand on ajoute du sucre à la solution irrigante. Au fur et à mesure que le travail progresse, les réserves du glycogène s'épuisent.

Au contraire, les substances amylacées n'exercent pas une action analogue. L'amidon ajouté à la solution irrigante arrête le cœur et on ne peut plus le réactiver même par l'addition du glycogène. Mais si l'on adjoint de la ptyaline, de l'amylose, de l'orge ou de l'extrait pancréatique, il se produit une réaction analogue à celle que détermine le glucose.

Dans les expériences ultérieures, l'utilisation de ces ferments a permis aux mêmes auteurs de faire des constatations très intéressantes. Ils ont observé qu'en ajoutant quelques gouttes d'amylase d'orge ou de ptyaline au liquide de Ringer, irrégularise et suspend même les contractions du cœur, ce trouble s'accompagne d'une notable diminution du glycogène. Mais si on ajoute en même temps de l'amidon ou de glycogène, les contractions cardiaques se régularisent et les réserves glycogéniques se reforment. Ainsi la destruction du glycogène par les ferments amylolytiques semble être la cause des troubles importants du rythme du cœur de l'escargot.

Loéper et ses collaborateurs ont aussi étudié l'action des différents médicaments sur le glycogène du cœur. Ils ont montré que l'acétylcholine respecte à peu près tout le glycogène, de même la guanidine, au contraire, l'adrénaline le fait fondre. Quant à la digitale et à l'ouabaïne, elles agissent dans les deux sens, suivant les doses employées.

Toutes ces expériences montrent assez clairement que le glycogène doit être considéré comme un aliment de réserve pour le muscle du cœur, dont le

rendement sera d'autant plus grand que le taux en glycogène sera plus fort. Cette condition sera remplie grâce au glucose que le cœur va partiellement utiliser pour maintenir sa réserve en glycogène.

On s'est demandé si l'utilisation du glucose par le muscle cardiaque ne dépend d'un autre organe, et c'est ici que les nombreux travaux ont démontré le rôle important du pancréas et de son extrait, l'insuline.

B) RÔLE DE L'INSULINE DANS L'UTILISATION DU GLUCOSE PAR LE CŒUR

Nous avons vu précédemment, en étudiant les preuves expérimentales de l'utilisation du glucose par le cœur, que d'après les expériences de Knowlton-Starling, le muscle cardiaque du chien consommait environ 4 mmgr. de glucose par gramme-heure. Or, ces deux auteurs constatèrent que si on opère sur un chien dépancréaté, le pouvoir de consommation du glucose par le cœur diminuait ou même disparaissait complètement. En même temps ils remarquèrent que si on ajoute au sang circulant un extrait bouilli de pancréas, le pouvoir de consommation du glucose est rétabli de même que les réserves glycogéniques se reforment.

Clarke, en 1916, constate que si le liquide de Ringer-Locke avant d'aller au cœur, passe par les vaisseaux du pancréas, il perd plus de sucre que s'il ne passe pas par ces vaisseaux.

Des travaux faits par Patterson, Mac Lean, Starling et d'autres auteurs encore, établissent que l'utilisation du glucose par le muscle cardiaque se trouve augmentée par l'emploi de l'insuline, de même que par le maintien de la concentration du sucre sanguin à un taux élevé.

Burn et Dale, en 1924, arrivent aux mêmes conclusions en montrant que l'adjonction de l'insuline aux liquides de perfusion, accélère les échanges du glucose dans le cœur isolé des mammifères. Pour Hepburn l'insuline augmente le taux de glycogène du cœur puisque dans la perfusion avec l'extrait pancréatique et avec l'insuline, la consommation horaire du glucose passe de 0 milligr. 97 à 3 milligr. 06.

Kogan, dans une de ses expériences, utilisant le liquide de Ringer-Locke glucosé et additionné de l'insuline, confirme les résultats précédents et démontre en outre un fait très important, que la force contractile du cœur augmente. Une autre expérience très intéressante aussi au point de vue clinique, est celle de Klewitz et Kirchheim. Ces auteurs opèrent sur le cœur de lapin et constatent que sous l'influence du glucose et de l'insuline, sa force contractile augmente et qu'une alternance préalablement provoquée disparaît.

Une expérience très instructive, d'autant plus que faite avec un cœur humain, est celle de Pick, qui montre la nécessité pour le travail du cœur de l'action conjuguée du sucre et de l'insuline. Cet auteur utilise des fragments des muscles papillaires du cœur humain riches en fibres de Purkinje et en réserves de glycogène. En prélevant un tel fragment du cœur

d'un enfant mort depuis 41 heures, et en le plaçant dans un bouillon de viande chaud et oxygéné, il remarque que la préparation commence à battre énergiquement, mais d'une façon irrégulière. En ajoutant du glucose à la solution il remarque que les contractions se régularisent et au bout de 25 minutes elles sont devenues rythmées, au nombre de 64 par minute. L'addition ultérieure du glucose n'améliore pas cette activité et une demi-heure plus tard on n'a plus que 28 contractions par minute. L'auteur continuant son expérience remarque que si en ce moment on ajoute à la préparation des traces d'insuline, 7 minutes après la fréquence monte à 40, dépasse 60 en 10 minutes et se maintient à 80 pendant plus d'une heure avec des battements puissants. L'auteur, en se basant sur cette expérience, conclut que l'administration du sucre et de l'insuline pourrait réactiver un muscle cardiaque fatigué. De plus, l'expérience montre que le cœur normal perfusé voit sa faculté d'utilisation du glucose augmentée par l'adjonction de l'insuline. Elle agit par conséquent d'une part sur la fixation, et d'autre part sur la combustion du sucre.

Il en résulte que le cœur, plus que tout autre muscle, a besoin du glucose pour son fonctionnement et sa nutrition. Il puise ce glucose d'une façon continue dans le liquide qui le baigne et, grâce à la sécrétion insulinique du pancréas, il l'assimile et s'en sert pour la consommation et pour sa réserve. Ainsi se comporte un cœur normal, mais est-ce que un cœur malade en fera de même?

TROUBLES DU METABOLISME HYDRO-CARBONE DANS LES AFFECTIONS CARDIAQUES

Plusieurs auteurs ont constaté chez les cardiaques des modifications du taux de la glycémie. Dans certains cas notamment, l'hypoglycémie est manifeste, dans d'autres elle est sensiblement normale, de manière qu'on ne peut pas en déduire d'une façon certaine des indications formelles.

Budingen, en 1914, étudie la glycémie de 168 malades cardiaques, et trouve chez 39 d'entre eux une hypoglycémie de 0,60 %. Ces malades présentent le syndrome de « cardio-dystrophie hypoglycémique » caractérisé par des douleurs précordiales, un assourdissement des bruits du cœur avec diminution de la capacité fonctionnelle du myocarde. Des résultats à peu près identiques ont été signalés par Chasanoff, Sribner, Braun, Taterka et Oestreicher. Ils notent un abaissement fréquent de la glycémie à jeûne chez les cardiaques décompensés avec stase viscérale et hépatique. Goldenberg trouve une glycémie normale chez 46 malades porteurs des cardiopathies décom-

pensées. D'autre part, sur 32 cas d'insuffisance cardiaque grave, dans 22 cas il y avait une hyperglycémie. Quand l'état général s'améliore, la glycémie baisse et tombe à la normale. Les opinions sont donc divergentes.

Bickel arrive aux résultats suivants : La glycémie est normale chez les cardiaques compensés. Dans les décompensations graves, la glycémie est abaissée, exceptionnellement on la voit augmenter. L'hyperglycémie provoquée serait, d'après cet auteur, atypique chez les malades en insuffisance cardiaque; le maximum de la glycémie est observé une heure et demie à deux heures après l'ingestion, et est généralement inférieur à ce qu'on voit chez les sujets normaux. L'hypoglycémie insulinique serait aussi modifiée, car on ne l'observe que trois à quatre heures après l'injection des 10 unités cliniques d'insuline et qui est habituellement plus accentuée chez ces malades que chez les individus normaux.

Toutes ces recherches ont comme résultat de démontrer que l'organisme d'un cardiaque n'a à sa disposition que des quantités de glucose insuffisantes ou anormalement métabolisées. Suivant le principe de Loeper et ses collaborateurs, « il faut fournir aux organes le sel ou l'aliment qui leur est respectivement indispensable », c'est le sucre le combustible électif du muscle cardiaque qu'il faut administrer aux cardiaques et l'insuline qui régularise et maintient l'utilisation du glucose par le myocarde.

L'ASSOCIATION SUCRE-INSULINE
DANS LE TRAITEMENT
DES CARDIOPATHIES SYPHILITQUES

Les preuves expérimentales citées dans les chapitres précédents ne tardaient guère à attirer l'attention des cliniciens pour en tirer utilité dans la pratique médicale. Loeper et ses collaborateurs furent des premiers en France à utiliser le sucre et l'insuline dans le traitement des insuffisances cardiaques d'origine différente. Les résultats favorables intéressaient les troubles fonctionnels, la tension artérielle, le rythme cardiaque et la polyurie.

Bickel, au Congrès français de Médecine de Liège, a souligné l'intérêt de cette thérapeutique et les travaux ultérieurs des différents auteurs comme G. Anselme-Martin, Rimbaud, Etienne, etc., ont confirmé l'heureuse influence de ce traitement. La cure de l'insuline et du sucre combinée à celle de digitale ou de l'ouabaïne a donné des améliorations incontestables, alors que les cures antérieures avec les tonicardiaques ont échoué.

L'association sucre-insuline mérite particulièrement d'être utilisée dans le traitement des cardiopathies syphilitiques. Loeper et Degos furent les premiers à signaler des résultats favorables obtenus par l'association sucre-insuline à la médication spécifique dans le traitement des cardiopathies syphilitiques, dans une communication présentée au Congrès de thérapeutique à Paris, en octobre 1933. Ils supposent que cette association donne à la fibre cardiaque le moyen de répondre d'une façon « optima » aux incitations de la médication antisypilitique.

Il est évidemment difficile de se prononcer par quel mécanisme agit cette association. A côté de cette action indirecte du sucre et de l'insuline sur l'activité de la médication spécifique par modification chimique du tissu cardiaque, existe-t-il une action renforçatrice directe sur les médicaments?

Certains auteurs allemands et américains pensent que l'adjonction du sucre aux arsénobenzènes augmente l'activité de ceux-ci. Cette question reste imprécise. Il existe des cas, comme ceux rapportés par Gougerot et Ragu, des réactions de Wassermann irréductibles qui ont cédé à la cure insulinique. Ces auteurs interprètent ces cas non par une influence de l'insuline sur la syphilis, mais par les modifications du métabolisme des lipides sous l'influence de l'insuline. C'est très probable que le sucre et l'insuline améliorent les moyens de défense de l'organisme par l'augmentation des réserves glycocémiques du foie.

Nous allons maintenant étudier l'action du sucre et de l'insuline sur la tolérance des malades envers des médicaments antisyphilitiques. On a beaucoup reproché aux médicaments spécifiques de déterminer des accidents souvent graves au cours des aortites et des myocardites. Beaucoup d'auteurs rejettent leur emploi dans les cas d'insuffisance cardiaque, d'autres s'abstiennent systématiquement de cette médication étiologique. Il est vrai que les arsénobenzènes présentent le plus de morts subites, des défaillances cardiaques, etc. qu'on explique comme des phénomènes de réactivation ou, au contraire, des phénomènes de résolution, ou comme une action toxique sur le muscle cardiaque. Mais ce médicament est le plus énergique, dont l'action thérapeutique dans les stades d'évolution est très efficace. Les arsénobenzènes n'ont pas seulement une action nocive sur le domaine cardio-vasculaire. On connaît bien les hépatites, réactions cutanées, et les atteintes du rein. Le foie, dont le rôle antitoxique est depuis longtemps démontré, joue dans la tolérance du médicament un rôle très important. L'action toxique des arsénobenzènes sur le foie est certaine, et il semble qu'aussi les médicaments bismuthiques ont sur le même organe une action nocive. Le rein doit être aussi considéré, et le sucre augmente son fonctionnement.

Nous voyons donc le double avantage de l'association sucre-insuline qui, non seulement fournit à la fibre cardiaque son important combustible, le sucre, mais augmente la fonction antitoxique du foie, chose

qui joue dans le traitement antisyphilitique et surtout par les arsénobenzènes, un rôle très important. Le sucre et l'insuline semblent diminuer les phénomènes d'intolérance aux arsénobenzènes. Nous avons eu une malade qui présentait toujours après une injection intraveineuse de novarsénobenzol (0,45), des phénomènes d'intolérance, caractérisés par des céphalées brutales et nausées, et nous avons remarqué qu'en faisant prendre à la malade, deux heures avant la piqûre quelques morceaux de sucre, les phénomènes d'intolérance s'atténuaient ou disparaissaient.

Cette association a permis de faire des traitements dans les aortites et myocardites chez les malades dont l'âge n'était pas très avancé. Malgré tout, l'innocuité de ces médicaments est loin d'être réduite par cette association, mais il semble qu'elle recule la limite de la tolérance ou prépare l'organisme à ce traitement antisyphilitique.

TECHNIQUE

Presque tous les auteurs qui ont appliqué le complexe sucre-insuline dans les traitements des cardiopathies, ont employé le glucose (Bickel, Loeper, Lemaire, Degos et Carrière). Anselme-Martin pense cependant qu'on peut employer aussi bien les glucoses que les saccharoses si on utilise la voie digestive comme voie d'entrée. Dans ces conditions les sucres digestifs décomposent les disaccharides et même si une partie de saccharose osmose sans dédoublement, alors c'est le relai hépatique qui, à coup sûr, transformera en glucose le sucre qui a pu échapper aux ferments digestifs.

Depuis les premiers essais cliniques jusqu'à ces jours, le sucre a été employé sous diverses formes et administré de différentes façons.

Osato utilise la voie intraveineuse en injectant 50 cc. d'une solution à 10 %.

Loeper, Lemaire et Degos font absorber au malade 100 gr. de sirop de glucose.

Anselme-Martin pense que la voie buccale, la plus simple à utiliser, donne toute satisfaction. Tel n'est

pas l'avis de Carrière, qui insiste que les résultats sont plus nets par la voie intraveineuse.

Nous croyons que la voie buccale est avant tout à utiliser; chez les asystoliques pourtant, dont l'absorption intestinale est fortement troublée, on peut administrer le glucose par voie intraveineuse, environ 20 cc. à 40 %.

On fait absorber au malade quotidiennement 125 gr. du sirop de glucose en deux fois, à une demi-heure d'intervalle. Entre ces deux prises, on pratique une injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline (Endopancrine). L'injection du médicament antisypilitique (Novarsénobenzol, Bismuth, Mercure), est faite deux heures après.

La cure sucrée et insulinique est continuée tout le temps du traitement spécifique et on peut la prolonger pendant 2 à 3 mois. Il faut, dans chaque cas particulier, adopter une méthode thérapeutique tenant compte de l'état circulatoire, hépatique, rénal, et du degré évolutif apparent des lésions syphilitiques.

Dans les cas des myocardites syphilitiques avec insuffisance cardiaque grave, état fonctionnel, hépatique et rénal mauvais, il est mieux de faire le traitement en deux temps. En premier temps, associer sucre et insuline aux médicaments cardiaques, digitaline et ouabaïne, et ce n'est qu'après l'amélioration de l'état cardiaque, ajouter dans un deuxième temps la médication étiologique. Dans les cas d'insuffisance cardiaque modérée ou dans les cas d'insuffisance cardiaque grave nettement améliorée par le traite-

ment précédent, il faut associer l'insuline et le sucre à la médication antisypilitique en alternant ce traitement avec des cures combinées d'insuline-sucre et de digitaline-ouabaïne.

Dans les observations citées dans le chapitre suivant, on a toujours adopté en premier lieu le cyanure de Hg. Si la syphilis semblait nettement évolutive on intercalait des séries de novarsénobenzol entre des séries de mercure et de bismuth. Les doses à employer ont toujours été assez énergiques et assez rapprochées pour éviter des réactivations. Dans le cas d'aortite ou de myocardite sans insuffisance hépatique ou rénale, on peut d'emblée entreprendre un traitement spécifique et associer à ce traitement des cures d'insuline et de sucre, soit simultanément, soit successivement, afin de rendre, par une nutrition élective, le cœur apte à répondre aux incitations médicamenteuses.

OBSERVATIONS

*(Dues à l'obligeance du D^r Degos, Chef de Clinique
à la Faculté)*

OBSERVATION I

M. G..., 58 ans. Chez le malade on constate une aortomyocardite syphilitique et une angine de poitrine. Il présente des douleurs angineuses subcontinues, un clangor du deuxième bruit à la base. Pas de signes d'insuffisance cardiaque. A la radio on voit une très grosse aorte déroulée, et grosse augmentation de l'ombre cardiaque. Bordet-Wassermann + + + +. Le malade avait déjà reçu plusieurs traitements antisypilitiques (Hg et Bi) sans amélioration.

Février 1933. Il reçoit 12 injections de 1 cc. de cyanure de Hg. quotidiennes, plus 10 unités d'insuline et 125 gr. de sirop de sucre par jour. Dès le dixième jour on note une disparition des douleurs précordiales, et une nette amélioration de l'état général. Bordet-Wassermann reste + + + +. Après les 12 injections de Cy Hg, on met le malade au repos pendant deux semaines avec iodure de K., 2 gr. par jour. On continue ensuite un traitement arsenical novarsénobenzol, 0.5, 0.30, 0.60, 0.75, 0.75, 0.90, 0.90 plus 10 unités d'insuline et 125 gr. de sirop de sucre par jour.

Le malade présente une tolérance parfaite. Maintien de l'amélioration. BW reste + + + +.

Pas de modifications des signes cliniques ni radiologiques. Pas de réapparition des douleurs. Engraissement.

Le malade a ensuite été traité par des séries alternées de cyanure de Hg. et de Bi. associé au sucre et à l'insuline. Les douleurs angineuses n'ont pas réapparu et le malade a pu reprendre une vie sociale presque normale.

Le BW reste irréductible.

OBSERVATION II

M. C... Malade âgé de 55 ans, entre à l'hôpital pour algies précordiales, essouffement à l'effort. A l'examen on trouve un double souffle de la base avec impulsion du premier bruit. T. A. 18-4 au Vaquez. A la radio on voit un cœur à bord gauche un peu convexe, pas de déroulement aortique, mais élargissement de l'aorte descendante en O. A. D.

Bordet-Wassermann + + +.

Hecht + + +.

Kahn + + +.

Vernes, 39.

En avril 1932, le malade reçoit 18 injections de Bivato!, mais il n'y a aucune amélioration.

En octobre 1932, on fait subir au malade un traitement arsenical. On injecte du novarsénobenzol 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.75, 0.75, 0.75, 0.90, 0.90, plus 10 unités d'insuline et 125 gr. de sirop de sucre. Le malade n'accuse plus d'algies précordiales, il n'est plus essouffé.

BW + + +.

Hecht + + +.

Vernes, 15.

Kahn + + +.

Le malade a été traité ultérieurement par des séries

d'Arquéritol, de Bivatol associés au sucre et à l'insuline. Les signes fonctionnels n'ont pas réapparu et l'état général est excellent, mais BW irréductible.

OBSERVATION III

Mme F..., âgée de 60 ans, entre à l'hôpital pour douleurs précordiales à type angineux, avec un essoufflement à l'effort. A l'examen on constate un double souffle de la base avec maximum du souffle diastolique. Elle a des artères saillantes mais non indurées. La pression artérielle est 13-8 au Vaquez. La radio montre une aorte déroulée, le cœur est normal.

Bordet-Wassermann + + +.

Hecht + + +.

Calmette-Massol + + +.

Vernes, 8.

Kahn +.

La malade reçoit 12 injections de Bivatol, mais on n'observe aucune amélioration. Après un mois de repos, on lui fait subir une série de 12 injections de cyanure de Hg. mais, de nouveau, pas d'amélioration. Un mois de repos est suivi de 12 injections de cyanure de Hg. plus 10 unités d'insuline et 125 gr. de sirop de glucose par jour. A la suite de ce traitement on constate une amélioration des douleurs précordiales et de l'essoufflement. Après un mois de repos pendant lequel on continue l'insuline et le sucre, on reprend le traitement par une cure arsenicale. On injecte du novarsénobenzol : 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.60, 0.75, 0.75, 0.75, 0.75, plus insuline et sucre. On note une disparition des douleurs précordiales, la malade ne présente presque plus d'essoufflement. Bordet-Wassermann —, Hecht —, Kahn —.

OBSERVATION IV

M. M..., âgé de 67 ans, entre dans le service pour douleurs précordiales et léger essoufflement. En examinant ce malade, on trouve chez lui une arythmie complète, un double souffle de la base et un souffle systolique à la pointe. Il a des artères dures et une tension artérielle de 19-6 au Vaquez. A la radio on voit un cœur légèrement augmenté de volume, et une énorme ectasie de l'aorte descendante.

Bordet-Wassermann + + +.

Hecht + + +.

Vernes, 22.

Kahn + +.

Le malade reçoit 15 injections de Bivato!, mais les douleurs précordiales persistent toujours.

Après deux mois de repos avec iodure de K., on reprend le traitement par le cyanure de Hg., mais après la 10^e injection le malade fait une stomatite et on est obligé de cesser ce traitement. On continue le traitement par le novarsénobenzol. Il reçoit 0.15, 0.30, mais en ce moment le malade présente des phénomènes d'intolérance (céphalée, vomissements, 38°9). On ajoute alors à ce traitement de l'insuline et sucre et on a pu terminer la série : 0.30, 0.30, 0.45, 0.60, 0.60, 0.60, 0.75, 0.75, 0.75. Il y a une amélioration de l'état général, les douleurs sont moins intenses et éloignées, et une diminution de l'essoufflement. Les signes cliniques sont les mêmes. Bordet-Wassermann + + +. Vernes, 18.

Après un mois de repos le malade reçoit 15 injections de cyanure de Hg., plus insuline et sucre, et il les supporte très bien. L'amélioration persiste, mais BW reste + + +.

OBSERVATION V

Mme L..., âgée de 46 ans, entre à l'hôpital à cause des douleurs précordiales d'effort sans sensation constructive. Elle présente en plus une légère dyspnée d'effort. A l'examen on trouve un double souffle de la base très intense, avec un souffle systolique râpeux. Aux changements de position on entend un galop transitoire.

A la radio on voit un cœur augmenté de volume, une aorte volumineuse, dont la portion descendante déborde la colonne en O. A. G., volumineuse, fusiforme, à contours très battants.

Wassermann + + +.

Hecht + + +.

Vernes, 36.

Kahn + + +.

On commence le traitement par 14 injections de cyanure de Hg., mais il n'y a pas de modifications des signes fonctionnels ni des signes physiques.

BW + + +.

Hecht + + +.

Kahn + + +.

Vernes, 32.

Après un mois de repos avec iodure de K., la malade reçoit 12 injections de Bivitol à la suite desquelles on note une très légère amélioration des signes fonctionnels.

BW + + +.

Hecht +.

Kahn + + +.

Vernes, 18.

De nouveau, un mois de repos avec iodure de K. et on reprend le traitement arsenical, plus insuline, plus sucre. Elle reçoit 9 injections de novarsénobenzol aux

doses suivantes : 0.15, 0.30, 0.45, 0.45, 0.60, 0.60, 0.75, 0.75, 0.75. Les douleurs précordiales ont cessé avec le 0.75, la dyspnée à l'effort est beaucoup moins rapide. On n'entend plus le bruit de galop.

Hecht —.

BW +.

Kahn + + +.

Vernes, 12.

Un mois de repos avec iodure de K. est suivi de 18 injections de cyanure de Hg. plus insuline et sucre. Les douleurs précordiales cessent complètement, mais pas de modifications des signes physiques.

Hecht —.

BW + +.

Kahn + + +.

Vernes, 18.

Un mois de repos avec iodure de K. La malade reçoit après 15 injections de Bivitol, plus sucre et insuline.

Hecht —.

BW —.

Kahn ±

Vernes, 12.

Deux mois de repos avec iodure de K, suivis de 6 injections d'Arquéritol (6 à 12 divisions) plus sucre et insuline.

Hecht —.

BW —.

Kahn —.

Vernes, 1.

OBSERVATION VI

M. L..., âgé de 28 ans, entre à l'hôpital pour des palpitations et des sensations d'arrêt du cœur. On trouve chez lui un double souffle de la base avec prédominance du souffle systolique. Il présente un rythme à 3 temps (galop?).

Hecht + + +.

Wassermann + + +.

Calmette-Massol + + +.

Meinicke + + +.

Kahn +

Le malade est traité par des calmants (bromure et valériane) et avec de l'iodure de K., mais les sensations subjectives persistent toujours.

On lui injecte 14 cyanures de Hg., qui sont bien supportés, amènent une amélioration des palpitations au début de la série, mais elles réapparaissent ensuite.

Hecht + + +.

BW + + +.

Kahn + +.

On commence alors le traitement par le novarséno-benzol, associé au sucre et insuline. Il reçoit 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 0.60, 0.75, 0.75, 0.75, 0.90. On note une disparition des palpitations dès la deuxième 0.60, et disparition du rythme à 3 temps. A la fin de la série :

Wassermann —.

Hecht —.

Kahn —.

Après un mois de repos avec iodure de K, le malade reçoit 15 injections de Bivatol plus insuline et sucre. Les palpitations ne réapparaissent pas.

BW —.

Hecht —.

Kahn —.

Deux mois de repos avec iodure de K.

On continue par 8 injections d'Arquéritol, de 6 à 14 divisions de la seringue de Barthélemy, plus sucre et insuline. Les palpitations ne réapparaissent pas.

BW —.

Hecht —.

Kahn —.

OBSERVATION VII

M. G..., âgé de 59 ans. Il entre à l'hôpital en état d'insuffisance cardiaque. Il présente une dyspnée très marquée à l'effort, persistante au repos, des douleurs précordiales constrictives à l'effort et la nuit un léger œdème malléolaire. Son foie est gros et douloureux, des râles aux deux bases pulmonaires et un petit épanchement liquide du côté droit. Au cœur on entend un galop présystolique et des extrasystoles, un souffle systolique apexien, un double souffle de la base avec maximum dans le deuxième espace intercostal droit. A la radio on voit une très grosse masse cardio-aortique. Tension artérielle 18-11.

Wassermann + + +.

Hecht + + +.

Kahn + + +.

On commence d'abord par le traitement de l'insuffisance cardiaque. 14 injections quotidiennes de 1/4 mgr. d'ouabaine plus 10 unités d'insuline et 250 gr. de sirop de sucre. En plus, on donne 1 gr. 50 de théobromine et on soumet le malade au régime lacto-végétarien.

Après 15 jours, il y a une amélioration très nette des signes d'insuffisance cardiaque. Les signes pulmonaires ont disparu, le foie est diminué de volume et la dyspnée n'apparaît qu'à l'effort. Les douleurs précordiales sont plus espacées et plus légères. En ce moment on entreprend le traitement spécifique.

On fait au malade 15 injections de cyanure de Hg., plus sucre et insuline. L'amélioration s'accroît et les extrasystoles disparaissent. Le galop n'est plus perçu que par intervalles et après mouvement du malade. Après un mois de repos avec théobromine, sucre et insuline, on

continue encore le cyanure de Hg. On fait 15 injections plus sucre et insuline. Le bruit de galop disparaît, ainsi que le souffle systolique apexien.

Tension artérielle 19-9.

BW + +.

Hecht —.

Kahn + +.

Un mois de repos avec strophantus, sucre et insuline suivi de 15 injections de Bivatol, plus sucre et insuline. Le malade présente un état fonctionnel excellent.

Tension artérielle 17-8.

BW —.

Hecht —.

Kahn +.

CONCLUSIONS

Les données expérimentales envisagées démontrent suffisamment que le sucre constitue l'aliment indispensable du myocarde; il est la source principale de l'énergie cardiaque. Son assimilation n'est rendue possible que grâce à l'hormone pancréatique.

Les observations cliniques confirment les troubles du métabolisme hydrocarboné chez les cardiaques, et l'amendement de ces troubles par le complexe sucre-insuline.

Dans les cardiopathies syphilitiques la tâche du thérapeute devient particulièrement ardue en raison des risques graves que comportent les médicaments antisyphilitiques et les arsénobenzènes en particulier, les manifestations d'intolérance rendent parfois illusoire tout traitement énergique.

En associant une cure d'insuline-sucre à la médication spécifique nous avons observé chez les cardiaques syphilitiques :

1° Une amélioration des troubles fonctionnels, tels que l'essoufflement, dyspnée d'effort et des symp-

tômes subjectifs, tels que les douleurs angineuses que le traitement syphilitique seul ne parvient pas à modifier.

2° Une disparition souvent complète des phénomènes d'intolérance tels que céphalée, vomissements, hyperthermie, et qui auparavant obligeaient à interrompre le traitement.

3° Une négativation de la sérologie dans la majorité de nos cas observés (quatre fois sur sept) jusqu'alors toujours positive malgré un traitement prolongé et répété.

Ce fait doit être mis sur compte du traitement très énergique rendu possible grâce à l'adjonction du complexe sucre-insuline à la médication.

4° Une amélioration de la mécanique circulatoire se traduisant par la disparition du bruit de galop et l'abaissement plus ou moins marqué de la tension artérielle.

5° Par contre, nous n'avons pas observé de régression d'une lésion organique cardio-vasculaire.

Bref, nous pouvons dire que l'association sucre-insuline est un complexe médicamenteux qui ne peut être qu'utile au malade et constitue une arme nouvelle dans les mains du praticien.

Vu : le Doyen de la Faculté,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse.
LÉPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREEN-SWEDBERG. — Einige Untersuchungen über den Blutzuckergehalt bei Herzkrankheiten. (*Zentralblatt für Herz und Gefässkr.*, 1921, xiii, p. 177).
- ANSELME-MARTIN. — Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. Thèse de Montpellier, 1931.
- ATHANASIU et GRADINESCU. — La survie du cœur de grenouille en dehors du corps et en l'absence des substances protéiques. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXIII, p. 335, 1912.
- BESKOW. — Wirkt das Insulin auf die Aktivität des überlebenden Froschherzens ein? *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1926, XLVII, p. 127.
- BICKEL. — L'insuline dans les différentes affections cardio-vasculaires. *Liège Méd.*, 1923, p. 1596-1607, 23 nov. 1930.
- L'insuline dans le traitement des affections cardio-vasculaires. *Rapport du XXI^e Congrès de Médecine* (Liège), septembre 1930. *Presse Médic.*, 1930, p. 1433.
- BUDINGEN. — Über die Möglichkeit einer Ernährungsbehandlung des Herzmuskels durch Einbringen von Traubenzuckerlösungen in den grossen Kreislauf. *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, 1914, CXIV, p. 534.
- Ernährungsstörungen des Herzmuskels, ihre Beziehungen zum Blutzucker und ihre Behandlung mit *Traubenzucker infusionen*. Leipzig, Vogel, 1917.

- BURGER et BANES. — Über die Wirkungen hypertonischer Traubenzucker Lösungen auf das Froscherz, *Klin. Wochenschr.*, 11 mars 1924, p. 451.
- CARRIÈRE (prof. E.), HURIEZ, DEMOREZ, LEPPERRE et CHRISTIAENS. — L'association du glucose et de l'insuline au cours des insuffisances cardiaques. *Gaz. des Hôp.*, N° 29, 1933.
- DEGOS. — L'adjonction du sucre et de l'insuline au traitement spécifique des cardiopathies syphilitiques. *Comm. au Congrès français de thérap.* Paris, octobre 1933.
- DIMITRACOFF. — L'insuffisance cardiaque et le nouveau complexe thérapeutique : l'insuline-sucre. *Progrès Méd.*, n° 10, p. 421, 5 mars 1932.
- ETIENNE (G.), DROUET et COLESSON. — L'association de l'insuline et du glucose dans le traitement des cardiopathies. *Rev. Méd. de l'Est*, 1^{er} janv. 1932.
- GIRAUX et KISTHINIOS. — Traitement de l'insuffisance cardiaque par le sucre-insuline. *Bull. et Mém. Soc. de Médecine de Paris*, n° 15, p. 469-474, 14 nov. 1930.
- HALBRÓN. — Traitement des affections cardiaques par la méthode sucre-insuline. *Rev. crit. de path. et de thérap.*, p. 69-75, janv. 1931.
- HERMANN (H.). — Traité de physiologie normale et pathologique, tome VI, p. 98.
- KISTHINIOS et GOMEZ. — Action thérapeutique du sucre dans l'insuffisance cardiaque. *Presse Méd.*, n° 81, 8 oct. 1930, p. 1363.
- KLEWRITZ et KIRCHHEIM. — Die Anwendungen hypertonischer traubenzuckerlösungen bei organischen Herzkrankungen. *Klin. Wochensdr.*, 8 juill. 1922, p. 1937.

- KOVATSCHEFF. — Thèse de Nancy, 1933.
- LOEPER et LEMAIRE. — Les réserves glycogéniques du cœur. *Soc. de Biol.*, 25 janv. 1930.
- LOEPER et DEGOS. — Insuline dans la nutrition du cœur des cardiaques. *Presse Méd.*, p. 1361-1366, 8 oct. 1930.
- LOEPER et MOUGEOT. — Le rôle du glycogène dans l'activité du cœur de l'escargot. *C. R. Acad. des Sciences*, CXC, p. 950, 14 avril 1930.
- LOEPER, MOUGEOT, DEGOS et SÉE. — Glycogène du cœur et médicaments cardiaques. *C. R. Académie des Sciences*, CXC, p. 971, 23 avril 1930.
- LOEPER et DEGOS. — Le traitement des cardiaques syphilitiques par l'adjonction du sucre et de l'insuline à la médication spécifique. *Revue de Méd.*, n° 1, janv. 1934.
- MOEVES (C.). — Injection du sucre dans les maladies du cœur et des vaisseaux. *Mediz. Klin.*, 1923, n° 6. *Archiv. Mal. cœur*, 1929, p. 46.
- OSATO-OHBA-KASAL. — Valeur du complexe sucre-insuline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. *Jap. I. M. Sc.* VIII; *Intern. Red. Pediat. et Psychiat.* I, 25-35, 1927.
- RIMBAUD, BOLMES, ANSELME-MARTIN. — Association sucre-insuline en thérapeutique cardiaque. *Press. Méd.*, p. 1647, 11 nov. 1931, et *Bropl. Méd.*, 16 janv. 1932.
- WIENER. — L'insulino-thérapie dans les affections cardiaques. *Journ. de Méd. de Paris*, 6 avril 1933.

